

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

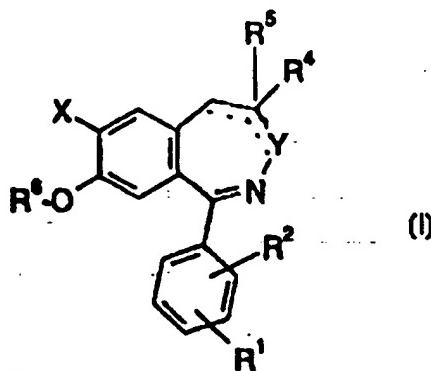


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/28135
C07D 243/02, A61K 31/55		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00225		(HU). HORVÁTH, Katalin [HU/HU]; Nagybányai út 54 b, H-1025 Budapest (HU).
(22) Internationales Anmelddatum: 29. Januar 1997 (29.01.97)		
(30) Prioritätsdaten: 196 04 920.2	1. Februar 1996 (01.02.96)	DE
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERRING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LING, István [HU/HU]; Álmos vezér útja 44, H-1141 Budapest (HU). ÁBRAHÁM, Gizella [HU/HU]; Haraszt u. 5, H-1118 Budapest (HU). SÓLYOM, Sándor [HU/HU]; Füredi park 7, H-1144 Budapest (HU). HÁMORI, Tamás [HU/HU]; Amfiteátrum út 27, H-1031 Budapest (HU). TARNAWA, István [HU/HU]; Kerékgyártó u. 45 c, H-1147 Budapest (HU). BERZSENYI, Pál [HU/HU]; Bulyovszky u. 12, H-1174 Budapest (HU). ANDRASI, Ferenc [HU/HU]; Kútvölgyi út 69, H-1125 Budapest (HU). CSUZDI, Emese [HU/HU]; Lahner Gy. u. 2/4, H-1046 Budapest (HU). SZÖLLÓSY, Márta [HU/HU]; Kápolna u. 3, H-1105 Budapest (HU). SIMAY, Antal [HU/HU]; Pagony u. 30, H-1124 Budapest (HU). PALLAGI, István [HU/HU]; Nyírpalota út 59, H-1157 Budapest	Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: 2,3-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS AMPA-RECEPTOR INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 2,3-BENZODIAZEPINDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS AMPA-REZEPTOREN-HEMMER



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I), in which: X designates hydrogen or halogen; Y designates -NR³- or -N=; R¹, R² and R³ designate hydrogen or different substituents; R⁴ designates optionally substituted C₁-C₆ alkyl; R⁵ designates hydrogen; or R⁴ and R⁵ together designate oxygen; R⁶ designates C₁-C₄ alkyl; and (a) designates a double bond or single bonds. Owing to their non-competitive inhibiting of the AMPA receptors, these compounds can be used as medicaments for treating diseases of the central nervous system.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin X Wasserstoff oder Halogen, Y -NR³- oder -N=, R¹, R² und R³ Wasserstoff oder verschiedene Substituenten, R⁴ gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, R⁵ Wasserstoff oder R⁴ und R⁵ gemeinsam Sauerstoff, R⁶ C₁-C₄-Alkyl und (a) eine Doppelbindung oder Einfachbindungen bedeuten, sind aufgrund ihrer nichtkompetitiven Hemmung der AMPA-Rezeptoren als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems verwendbar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen:

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

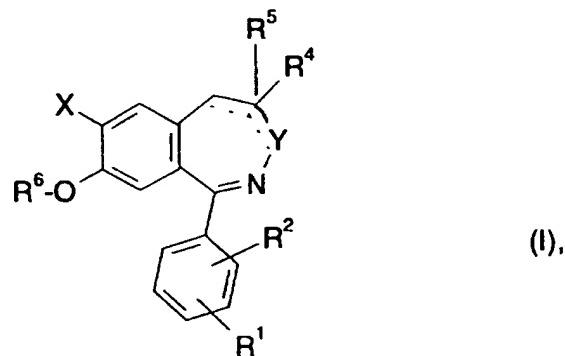
2,3-BENZODIAZEPINDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS AMPA-REZEPTOREN HEMMER

Die Erfindung betrifft neue 8-Alkoxy-substituierte 2,3-Benzodiazepinderivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Es ist bereits bekannt, daß ausgewählte 2,3-Benzodiazepinderivate modulatorische Aktivität an Quisqualat-Rezeptoren besitzen und sich aufgrund dieser Eigenschaft als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems eignen.

Es wurde nun gefunden, daß 8-Alkoxy-substituierte 2,3-Benzodiazepinderivate sich gegenüber den bekannten Verbindungen durch bessere Eigenschaften auszeichnen.

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I



worin

X Wasserstoff oder Halogen,

Y -NR³- oder -N=,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, die Gruppe -NR⁸R⁹, -O-C₁₋₄-Alkyl-, -CF₃, -OH, C₁₋₆-Alkanoyloxy,

R³ Wasserstoff, die Gruppe -CO-R¹⁰, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl,

R⁴ gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

- 2 -

R⁵ Wasserstoff oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam Sauerstoff,

R⁶ C₁₋₄-Alkyl,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl oder -CO-C₁₋₆-Alkyl,

R¹⁰ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₆₋₁₀-Aryl, die Gruppe -NR¹¹R¹², -O-C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C₆₋₁₀-Aryl und

—C...C... eine Doppelbindung oder Einfachbindungen

bedeuten sowie deren Isomere und physiologisch verträglichen Salze.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen. Als Substituenten des Alkylrestes seien C₁ - C₆-Alkoxy oder Halogen genannt.

Liegt ein halogenierter Alkylrest vor, so kann dieser ein- oder mehrfach halogeniert bzw. perhalogeniert sein.

Unter Halogen ist Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Als Arylrest sei beispielsweise Naphthyl und bevorzugt Phenyl genannt. Der Substituent ist beispielsweise C₁₋₆-Alkoxy oder Halogen.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl gemeint, insbesondere C₃₋₅-Cycloalkyl.

Die Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise seien genannt: 1-Propenyl, 2-Propenyl, 3-Methyl-2-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, Methallyl, Vinyl.

Als Alkanoylreste sind geradkettige oder verzweigte aliphatische Carbonsäurereste geeignet wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butanoyl, Isopropylcarbonyl, Caproyl, Valeroyl, Trimethylacetyl u.a..

Die physiologisch verträglichen Salze leiten sich von anorganischen und organischen Säuren ab. Geeignet sind anorganische Säuren wie beispielsweise Halogenwassertoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder organische Säuren wie beispielsweise aliphatische oder aromatische Mono- oder Dicarbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Succinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Glyoxylsäure oder Sulfonsäuren, beispielsweise C₁₋₄-Alkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure oder gegebenenfalls durch Halogen oder C₁₋₄-Alkyl substituierte Benzolsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure.

Die Verbindungen der Formel I umfassen auch die möglichen tautomeren Formen, die E- oder Z-Isomeren oder, falls chirale Zentren vorhanden sind, die Diastereomeren und deren Gemische und die Razemate und Enantiomeren.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die, in der R¹ Amino oder Nitro und R² Wasserstoff bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind aufgrund ihrer nichtkompetitiven Hemmung der AMPA-Rezeptoren als Arzneimittel verwendbar. Aufgrund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Hyperaktivität excitatorischer Aminosäuren wie zum Beispiel Glutamat oder Aspartat hervorgerufen werden. Da die neuen Verbindungen als nichtkompetitive Antagonisten excitatorischer Aminosäuren wirken, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die über die Rezeptoren excitatorischer Aminosäuren, insbesondere den AMPA-Rezeptor, beeinflußt werden.

Die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I wurde mittels der nachfolgend beschriebenen Teste bestimmt:

Männliche NMRI Mäuse mit einem Gewicht von 18-22 g wurden unter kontrollierten Verhältnissen (6^o-18^o Uhr Hell/Dunkelrythmus, bei freiem Zugang zu Futter und Wasser) gehalten und ihre Zuordnung zu Gruppen wurde randomisiert. Die Gruppen bestanden aus 5 - 16 Tieren. Die Beobachtung der Tiere wurde zwischen 8^o und 13^o Uhr vorgenommen.

AMPA wurde in den linken Ventrikel von frei beweglichen Mäusen gespritzt. Der Applikator bestand aus einer Kanüle mit einer Vorrichtung aus rostfreiem Stahl, die die Tiefe der

Injektion auf 3,2 mm begrenzt. Der Applikator war an eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Injektionsnadel wurde perpendicular zu der Oberfläche des Schädels nach den Koordinaten von Montemurro und Dukelow eingeführt. Die Tiere wurden bis zum Auftreten von clonischen bzw. tonischen Krämpfen bis zu 180 sec. beobachtet. Die clonischen Bewegungen, die länger als 5 sec. andauern, wurden als Krämpfe gezählt. Der Anfang der clonischen Krämpfe wurde als Endpunkt für die Bestimmung der Krampfschwelle verwendet. Die Dosis, die notwendig war, um die Krampfschwelle um 50% herauf- bzw. herabzusetzen (THR_{D50}) wurde in 4-5 Experimenten bestimmt. Die THR_{D50} und die Vertrauengrenze wurde in einer Regressionsanalyse bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß die Verbindung der Formel I und deren Säureadditionssalze funktionelle Störungen des AMPA-Rezeptors beeinflussen. Sie eignen sich daher zu Herstellung von Arzneimitteln zur symptomatischen und präventiven Behandlung von Erkrankungen, die durch Veränderung der Funktion des AMPA-Rezeptorkomplexes ausgelöst werden.

Die Behandlung mit den erfundungsgemäßen Verbindungen verhindert bzw. verzögert die infolge der Erkrankung auftretenden Zellschädigungen und funktionellen Störungen und vermindert die dadurch entstehenden Symptome.

Erfundungsgemäß können die Verbindungen verwendet werden zur Behandlung neurologischer und psychiatrischer Störungen, die durch die Überstimulation des AMPA-Rezeptors ausgelöst werden. Zu den neurologischen Erkrankungen, die funktionell und präventiv behandelt werden können, gehören zum Beispiel neurodegenerative Störungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose und Olivopontocerebelläre Degeneration. Erfundungsgemäß können die Verbindungen zur Prävention des postischämischen Zelluntergangs, des Zelluntergangs nach Hirntrauma, bei Schlaganfall, Hypoxie, Anoxie und Hypoglykämie und zur Behandlung der Senilen Demenz, Aids Demenz, neurologischer Symptome, die mit HIV-Infektionen zusammenhängen, Multiinfarkt Demenz sowie Epilepsie und Muskelpastik verwendet werden. Zu den psychiatrischen Erkrankungen gehören Angstzustände, Schizophrenie, Migräne, Schmerzzustände, sowie die Behandlung von Schlafstörungen und der Entzugssymptomatik nach Drogenmißbrauch wie bei Alkohol-, Kokain-, Benzodiazepin- oder Opiat-Entzug. Die Verbindungen können außerdem eine Anwendung in der Prävention der Toleranzentwicklung während der Langzeitbehandlung mit sedativen Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen, Barbituraten und Morphin finden. Darüberhinaus können die Verbindungen als Anästhetika (Narkose), Anti-Schmerzmittel oder Antiemetika benutzt werden.

Zur Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale

oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylen-glykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

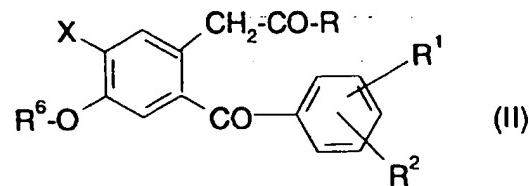
Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talcum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgt beispielsweise dadurch, daß man

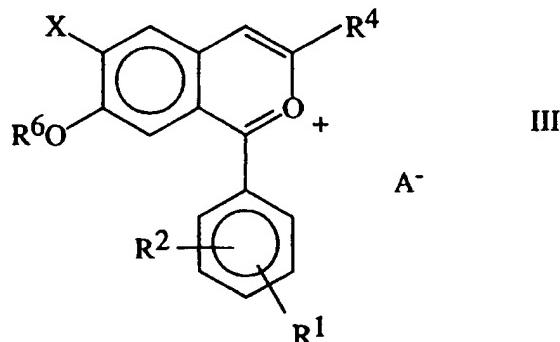
a) eine Verbindung der Formel II



worin R¹, R², R⁶ und X die obige Bedeutung haben und R Hydroxy oder C₁₋₆-Alkyl ist,

mit $H_2N-NH-R^3$ cyclisiert oder

b) eine Verbindung der Formel III



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 und X die obige Bedeutung haben und A^- ein Anion einer anorganischen Base bedeutet, mit H_2N-NHR^3 umsetzt und gewünschtenfalls anschließend eine Nitrogruppe und/oder die 3,4-Doppelbindung reduziert und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I durch Reduktion, Enthalogenierung, Acylierung, Alkylierung, Hydroxylierung, Halogenierung, Einführung einer Carbamoylgruppe oder einer Estergruppe in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Verfahrensschritt a) erfolgt durch Umsetzung der Diketone der Formel II mit Hydrazinhydrat oder entsprechenden Hydazinderivaten in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Methylenchlorid in einer Stufe oder ohne Isolierung des Hydrazons zweckmäßigerweise bei erhöhter Temperatur.

Als Anion nach Verfahrensvariante b) sind Halogenide wie Chlorid, Bromid, Jodid, Tetrafluoroborat, Tetrachloroferrat, Hexachlorostannat, Sulhydrat, Phosphat und Perchlorat geeignet. Man erhält die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise durch Umsetzung des 2-Benzopyrilium-Perchlorates mit Hydrazinhydrat oder Hydazinderivaten in polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur.

Die Reduktion in der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetall-katalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-III-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die

Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser oder Methanol durchgeführt. Wird für die Reduktion Raney-Nickel verwendet, so findet in der Regel keine Enthalogenierung des Substituenten X statt. Wird eine gleichzeitige Enthalogenierung und Reduktion der Nitrogruppe gewünscht, so ist es zweckmäßig Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin und ein säurebindendes Mittel wie z.B. Kaliumcarbonat zu benutzen. Als Wasserstoffquelle kann Wasserstoffgas oder z.B. Hydrazinhydrat benutzt werden. Im letzteren Fall ist es zweckmäßig die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchzuführen.

Die Acylierung kann mit oder ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit den üblichen Acylierungsmitteln durchgeführt werden. Als Acylierungsmittel sind Anhydride oder Säurehalogenide geeignet. Als Anhydride können gemischte oder auch symmetrische Anhydride eingesetzt werden. Carbamoylderivate erhält man zweckmässigerweise durch Acylieren mit einem entsprechenden Isocyanat. Wird die Acylierung mit Chlorameisensäureestern wie Chlorameisensäurephenylester vorgenommen, so erhält man durch nachfolgende Reaktion mit primären und sekundären organischen Aminen wie Methylamin die entsprechenden Carbamoylverbindungen bzw. kann durch Umsetzung mit Alkoholen wie Methanol, Ethanol in Gegenwart von katalytischen Mengen NaCN oder mit Titanatetraisopropylat in Gegenwart, des für die Umesterung gewünschten Alkohols die entsprechende Estergruppe eingeführt werden.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsonubo Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbon-säureester alkyliert werden, oder man unterwirft das Amin einer reduktiven Aminierung mit Aldehyden oder Ketonen gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wässriger Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete

Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Statt der Diazoniumsalze können gegebenenfalls auch die Triazene eingesetzt werden.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden. Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59-62 durch Diazotierung in Gegenwart von HFxPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls in Gegenwart einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid..

Der Ersatz der Amino- durch die Hydroxygruppe erfolgt nach literaturbekannten Methoden vorzugsweise durch Überführung in das Triazen und anschliessende Behandlung mit einem stark sauren Ionenaustauscher (nach Tetr. Letters 1990, 4409 E, J.-R. Barrio et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 443 (1983)).

Die Isomerengemische können nach den üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomere bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder sie erfolgt analog zu bekannten Verbindungen. Die neuen Verbindungen der Formel I sind auch als Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch aktiver Verbindung geeignet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen.

Beispiel 11-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on**Schritt A**

Zu einer Suspension von 8,30 g (75.0 mmol) gepulvertem Calciumchlorid in wasserfreiem THF werden bei 0 °C 5,0 g (130.0 mmol) Natrimborhydrid gegeben und nach 30 Minuten Röhren wird eine Lösung von 10,75 g (39.35 mmol) 3-Brom-4-methoxy-phenylessigsäuremethylester (O.N.Tolkachev u.a., Zh. Obshsh. Khim. 31 (1961), 1540-1545) in 75 ml THF zugetropft. Anschließend wird das Gemisch 1 Stunde bei 0°C, dann 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und erneut auf 0° C abgekühlt. Es werden 100 ml Wasser und 100 ml 1n HCl zugegeben und das THF wird abgezogen. Der verbleibende Rest wird mit Essigester extrahiert, und die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Es werden so 9,10 g (100%) 2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-ethanol als Rohprodukt erhalten, das in dieser Form im nächsten Schritt verarbeitet wird.

Schritt B

In eine Suspension von 7,50 g (32.4 mmol) 2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-ethanol, 4,90 g (32,4 mmol) 4-Nitro-benzaldehyd und 4,39 g (32.4 mmol) frisch geschmolzenem Zinkchlorid in wasserfreiem Benzol (96 ml) wird 5 Stunden lang trockene Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Essigester verdünnt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der feste Rückstand aus Essigester (25 ml) umkristallisiert. Man erhält 7,91 g (67%) 6-Brom-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-isochroman, Schmelzpunkt 144 - 147 °C.

Schritt C

5,46 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Schritt B werden in Aceton (110 ml) mit 22,5 ml Jones-Reagenz über Nacht gerührt. Das ausgeschiedene Salz wird filtriert und mit Aceton nachgewaschen. Das Salz wird dann mit 4 ml Isopropanol 30 Minuten lang gerührt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Filtrate werden eingedampft. Der Rückstand wird anschließend in Essigester gelöst, mit Wasser neutral gewaschen und die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der kristaline Rückstand wird aus Essigsäure (12 ml) umkristallisiert. Man erhält 4,30 g (73%) 5-Brom-4-methoxy-2-(4-nitrobenzoyl)-phenylessigsäure vom Schmelzpunkt 189 - 192 °C.

Schritt D

3,94 g (10.0 mmol) der Substanz aus Schritt C werden in 75 ml Ethanol gelöst. Nach der Zugabe von 1,50 ml (30 mmol) 98% Hydrazinhydrat wird das Gemisch 5 Stunden zum

Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 20 ml 1n HCl angesäuert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 8 ml Wasser suspendiert und das kristalline Hydrazon wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Hydrazon wird anschließend in trockenem Methylenechlorid suspendiert und mit einer Lösung von 2,06 g (10,0 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Methylenchlorid versetzt und 16 - 20 Stunden gerührt. Das Produkt wird abgesaugt, dann mit Ethanol (24 ml) 10 - 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt und erneut filtriert. Es werden so 2,56 g (66%) 7-Brom-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on vom Schmelzpunkt 245- 256 °C erhalten.

In analoger Weise wird hergestellt:

7-Brom-8-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on

Schritt E

1,10 g (2.82 mmol) der vorher beschriebenen Verbindung werden in 40 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol gelöst und nach der Zugabe von 0,39 g (2.82 mmol) Kaliumcarbonat und 0,20 g 10% Palladium/Aktivkohle hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Den Rückstand löst man in Chloroform und wäscht mehrmals mit Wasser. Nach wiederholtem Eindampfen wird das Produkt mit Ethanol zum Sieden erhitzt und filtriert. Man erhält 0,62 g (78%) 1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on, Schmelzpunkt 167 - 170 °C.

In analoger Weise wird hergestellt aus der entsprechenden 7-Brom-Verbindung
8-Methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on

Beispiel 2

1-(4-Aminophenyl)-7-chlor-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on

Schritt A

In eine Suspension von 15,70 g (72.0 mmol) 2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-ethanol (L.S. Fosdick u.a., J. Am. Chem. Soc. **68** (1946), 840-843), 10,23 g (72.0 mmol) Nitrobenzaldehyd und 9,18g (72mmol) frisch geschmolzenem Zinkchlorid in wasserfreiem Benzol (200ml) wird 7 Stunden lang trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester (60 ml) umkristallisiert. Man erhält so 10,4 g (45%) 6-Chlor-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-Isochroman, Schmelzpunkt 150 - 153 °C.

Schritt B

10,23 g (32.0 mmol) der Substanz des vorhergehenden Schrittes werden mit 55 ml Jones-Reagenz versetzt. Man verfährt wie im Schritt C des Beispiels 1 und das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigsäure umkristallisiert. Es werden so 7,28 g (68%) 5-Chlor-4-methoxy-2-(4-nitrobenzoyl)-phenylessigsäure vom Schmelzpunkt 185 - 188 °C erhalten.

Schritt C

5,32 g (16.0 mmol) der obigen Verbindung werden in 120 ml Ethanol mit 2,40 ml (50 mmol) 98% Hydrazinhydrat versetzt und 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird wie im Schritt D des Beispiels 1 verfahren. Das Rohrprodukt wird durch mehrmaliges Erhitzen in Ethanol gereinigt. Man erhält 3,48 g (63%) 7-Chlor-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on vom Schmelzpunkt 258 - 262 °C.

Schritt D

0,48 g (1.4 mmol) der Verbindung des vorangehenden Schrittes werden in 10 ml DMF und 10 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von Ra/Ni Katalysator 0,27 ml (5.5 mmol) 98% Hydrazinhydrat werden zugegeben. Das Gemisch wird danach 2 Stunden lang gerührt. Es wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Man suspendiert den Rückstand in Wasser und filtriert das Produkt. Es werden so 0,31 g (70%) 1-(4-Aminophenyl)-7-chlor-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on erhalten, Schmelzpunkt 234 - 236 °C.

Beispiel 3

1-(4-Aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Schritt A

Zu einer Lösung von 32,46 g (132.4 mmol) 1-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-propan-2-ol und 20,01 g (132.4 mmol) 4-Nitro-benzaldehyd in 166 ml trockenem Benzol werden 18,04 g (132.4 mmol) frisch geschmolzenes Zinkchlorid gegeben und anschließend trockenes Chlorwasserstoffgas 3 Stunden lang eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde zum Sieden erhitzt und mit 150 ml Wasser verrührt. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit Wasser (2 x 50 ml), 20% Natriumhydrogensulfit Lösung (100 ml), 8% Natriumbicarbonat Lösung (50 ml) und Wasser (2 x 50 ml) gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen erhält man ein dickes Öl, das beim Behandeln mit heißem Ethanol (450 ml) kristallines 6-Brom-3-methyl-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-isochroman ergibt: 20,39 g (41%), Schmelzpunkt 128- 129 °C.

Schritt B

Zu einer Lösung von 20,39 g (53,9 mmol) der Verbindung aus Schritt A in 250 ml Aceton werden bei 20 °C während ca. 20 Minuten 70,78 ml (188,6 mmol) Jones Reagenz getropft. Das Reaktionsgemisch wird dann 4 Stunden weitergeführt und anschließend mit Wasser (750 ml) versetzt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt (20,32 g) wird in Essigester (203 ml) gelöst und mit 4,9 ml (56,3 mmol) 70% Perchlorsäure versetzt. Man erwärmt die Lösung für einige Minuten zum Sieden, wobei sich Kristalle auszuscheiden beginnen. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Man erhält 11,26 g (44%) 6-Brom-3-methyl-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-2-benzopyrilumperchlorat vom Schmelzpunkt 252 - 253 °C (Zers.)

Schritt C

4,08 g (8,59 mmol) des 2-Benzopyrilum Salzes aus Schritt B werden in DMF (20 ml) gelöst und mit 1,29 ml (25,7 mmol) 98% Hydrazinhydrat versetzt. Nach Rühren bei 25 °C für 15 Minuten wird das Produkt mit 80 ml Wasser ausgefällt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser erhält man 3,32 g 7-Brom-8-methoxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin als Rohprodukt, Schmelzpunkt 218 - 221 °C (Zers.) Nach einmaligem Umkristallisieren aus 15 ml Ethanol werden 2,96 g (89%) des Produktes in Form von gelben Kristallen mit dem Schmelzpunkt 234 - 236 °C (Zers.) erhalten.

In grundsätzlich analoger Weise wird hergestellt über die entsprechenden Stufen A - C

7-Brom-8-methoxy-4-methyl-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepin**Schritt D**

0,50 g (1,28 mmol) des Benzodiazepin-Derivates aus dem vorhergehenden Schritt C werden in Methylcellosolv (50 ml) suspendiert. Nach Zugabe von 0,27 g (1,89 mmol) trockenem Kaliumcarbonat, 0,50-g Palladium auf Kohle (10%) und 0,2 ml Hydrazinhydrat (98%) wird das Gemisch 1 Stunde bei 100 °C gerührt. Man saugt vom Feststoff ab und dampft das Filtrat ein. der ölige Rückstand wird mit Wasser zum Kristallisieren gebracht. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Ethanol (3,5 ml) um, wobei man 0,21 g (59%) der Titelverbindung in Form von beinahe weißen Kristallen mit Schmelzpunkt 136 - 138 °C erhält.

In analoger Weise wird hergestellt:

Aus der entsprechenden 7-Brom-Verbindung

8-Methoxy-4-methyl-1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepin**Beispiel 4****3-Acetyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin****Schritt A**

Zu einer Suspension von 1,4 g (3.6 mmol) 7-Brom-4-methyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 3, Schritt C) in 60 ml Methanol werden zuerst 3,5 ml (43.2 mmol) konz. Salzsäure und anschließend während ca. 10 Minuten portionsweise 1,80 g (47.5 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Die Suspension wird 1 Stunde weiter gerührt; und dann mit Wasser (60 ml) verdünnt. Das kristalline Material wird abgesaugt und mit 50 % wässrigem Methanol (3 x 50 ml) gewaschen. Das als Rohprodukt erhaltene 7-Brom-4-methyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin wird durch Suspendieren in 8 ml heißem Ethanol weiter gereinigt. Man erhält nach dem Absaugen 1,23 g (88%) zitronengelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 172-174 °C.

In analoger Weise wird hergestellt:

7-Brom-4-methyl-8-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin**Schritt B**

0,60 g (1.5 mmol) der Dihydro-Verbindung aus dem vorangegangenen Schritt A- werden in 3 ml Essigsäuranhydrid gelöst. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei 25 °C wird die Lösung mit 15 ml Wasser verrührt und die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen (4 x 5 ml). Das als Rohprodukt isolierte 3-Acetyl-7-brom-4-methyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin ergibt nach dem Umkristallisieren aus Ethanol (32 ml) 0,56 g (86%) reines Produkt in Form von gelben Kristallen mit Schmelzpunkt 194 - 196 °C.

In analoger Weise wird hergestellt:

3-Acetyl-7-brom-4-methyl-8-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin**Schritt C**

0,54 g (1.2 mmol) des Acetyl-Derivates vom vorherigen Schritt B wird gemäß Beispiel 3, Schritt D reduziert. Man erhält 0,36 g der Titelverbindung als Rohprodukt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Elutionsmittel

Chloroform:Methanol = 95:5. Umkristallisieren des Produktes aus 12 ml Ethanol liefert 0,16 g (67%) der Titelverbindung als gelbe Kristalle, Schmelzpunkt 237 - 238 °C.

In grundsätzlich analoger Weise werden hergestellt aus den entsprechenden 7-Brom-Verbindungen:

3-Methoxycarbonyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin

3-Acetyl-4-methyl-8-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin

Beispiel 5

1-(4-Aminophenyl)-4-methyl-3-methylcarbamoyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin

Schritt A

0,60 g (1.5 mmol) 7-Brom-4-methyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 4, Schritt A) werden in 12 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 0,64 ml (10.5 mmol) Methylisocyanat versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 9 Tagen bei 25 °C wird die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ethanol (10 ml) umkristallisiert. Man erhält 0,56 g (83%) 7-Brom-4-methyl-3-methylcarbamoyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin in Form von gelben Kristallen vom Schmelzpunkt 224 - 226 °C.

In analoger Weise wird hergestellt:

7-Brom-4-methyl-3-methylcarbamoyl-8-methoxy-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin

Schritt B

0,54 g (1.2 mmol) der Nitro-Verbindung aus dem obigen Schritt A werden gemäß Beispiel 3, Schritt D reduziert. Man erhält 0,32 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie weiter gereinigt wird (Kieselgel, Elutionsmittel Essigester:Benzol = 4:1). Nach dem Eindampfen der Fraktionen wird das Produkt aus Essigester umkristallisiert und man erhält 0,20 g (49%) der reinen Titelverbindung vom Schmelzpunkt 190 - 191 °C.

In analoger Weise wird hergestellt:

8-Methoxy-4-methyl-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin**Beispiel 6****1-(4-Aminophenyl)-7-chlor-4-methyl-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin****Schritt A**

Eine Lösung von 21,16 g (105.4 mmol) 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxypropan in 106 ml trockenem Benzol wird mit 15,93 g (105,4 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd und 14,36 g (105.4 mmol) frisch geschmolzenem Zinkchlorid versetzt und trockenes Chlorwasserstoffgas wird 3 Stunden eingeleitet. Anschließend wird das Gemisch 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung erfolgt nach dem Verfahren, das in Beispiel 3, Schritt A beschrieben ist. Das erhaltene 6-Chlor-3-methyl-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-isochroman wird zuerst als ein öliges Rohprodukt isoliert, das aber beim Behandeln mit 370 ml heißem Ethanol kristallisiert: 15,79 g (50%, Schmelzpunkt 118 - 120 °C).

Schritt B

16,75 g (50.1 mmol) des Isochroman-Derivates aus dem vorangehenden Schritt A werden gemäß dem Verfahren des Schrittes B vom Beispiel 3 nach Jones oxydiert. Man behandelt das Rohprodukt in 165 ml heißem Essigester mit 4,56 ml (52.47 mmol) 70% Perchlorsäure und erhält 12,09 g rohes 6-Chlor-3-methyl-7-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-2-benzopyriliumpchlorat, das nach einem Suspendieren in heißem Eisessig (60 ml) 10,25 g (48%) gelbe Kristalle des reinen Produktes mit Schmelzpunkt 244 - 246 °C ergibt.

Schritt C

Zu einer Suspension von 10,15 g (23.8 mmol) des Perchlorat-Salzes des vorangehenden Schrittes B in 103 ml Isopropanol werden 2,74 ml (54.7 mmol) Hydrazinhydrat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen saugt man das ausgefallene Produkt ab und wäscht es mit Isopropanol. Das erhaltene rohe 7-Chlor-4-methyl-8-methoxy-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin (6,13 g) wird durch Rühren in 60 ml siedendem Wasser weiter gereinigt. Man erhält 4,71 g (58 %) gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 234 - 236 °C.

Schritt D

Eine Suspension von 0,24 g (0.7 mmol) des Benzodiazepins aus Schritt C in 24 ml Methanol wird mit Ra/Ni Katalysator und 0.075ml (1.54 mmol) 98% Hydrazinhydrat versetzt. Anschließend wird das Gemisch 1 Stunde nachgerührt, wobei heftige Wasserstoff-Entwicklung eintritt. Man saugt vom Katalysator ab und dampft das Filtrat ein. Das resultierende Öl wird durch Anreiben mit Wasser zum Kristallisieren gebracht. Nach dem

Umkristallisieren aus Ethanol (4ml) erhält man 0,16 g (73%) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 198 - 200°C.

Beispiel 7

3-Cyclopropylcarbonyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin

Schritt A

0,5g 7-Brom-1-(4-nitrophenyl)-4-methyl-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 3, Schritt C) werden in 15ml Benzol suspendiert und anschliessend mit 0,53g Kaliumcarbonat und 0,17ml Cyclopropylcarbonsäurechlorid versetzt und anschliessend 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Gemisch mit Wasser verrührt, die organische Phase abgetrennt, nacheinander mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Ausrühen in Ethanol gereinigt und man erhält 0,38g 7-Brom-3-cyclopropylcarbonyl-1-(4-nitrophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 231-233°C.

Schritt B

0,38mg (0,83mmol) der Nitroverbindung aus Schritt A werden gemäss Beispiel 2, Schritt D reduziert. Man erhält 0,31g (87%) 1-(4-Aminophenyl)-7-brom-3-cyclopropylcarbonyl-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 224-226°C.

Schritt C

0,31g (0,73mmol) der Aminophenylverbindung aus Schritt C werden in 50ml Methanol gelöst und nach der Zugabe von 0,31g Palladium auf Kohle (10%) und 0,20g (1,45mmol) Kaliumcarbonat drei Tage lang katalytisch hydriert. Nach dem Absaugen vom Katalysator wird eingedampft und der Rückstand mit Wasser verrieben. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester:Benzol=1:1 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 0,14g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 214-216 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

- 3-Acetyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin
- 3-n-Propionyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin
- 3-Acetyl-8-methoxy-4-methyl-1-phenyl-3H-2,3-benzodiazepin
- 3-Cyclopropylcarbonyl-8-methoxy-4-methyl-1-phenyl-3H-2,3-benzodiazepin

Beispiel 81-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-4-methyl-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin**Schritt A**

0,67 g (1.7 mmol) 7-Brom-8-methoxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 4, Schritt A) werden in 3,35 ml Propionsäureanhydrid suspendiert und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und das Produkt filtriert. Das Rohprodukt wird nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel Benzol:Essigester: 4:0,2). Man erhält 0,53 g (70%) 7-Brom-8-methoxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-3-propionyl-3H-2,3-benzodiazepin als dickes Öl.

Schritt B

0,53 g (1.18 mmol) des Propionyl-Derivates aus Schritt A werden gemäß Beispiel 3, Schritt D reduziert. Man erhält 0,35 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie weiter gereinigt wird (Kieselgel, Elutionsmittel Essigester:Benzol=4:1). Das Produkt gibt nach einem Umkristallisieren aus Ethanol 0,14 g (35%) reine Titelverbindung vom Schmelzpunkt 166-168°C.

Beispiel 91-(4-Aminophenyl)-3-cyclopropylcarbonyl-8-methoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin**Schritt A**

0,69 g (1.77 mmol) 7-Brom-8-methoxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 4, Schritt A) werden in Methylenchlorid (15 ml) in Gegenwart von 0,29 ml (2.1 mmol) Triethylamin mit 0,19 ml (2.1 mmol) Cyclopropansäurechlorid bei Raumtemperatur während 1,5 Stunden acyliert. Nach dem Eindampfen und Suspendieren mit Wasser erhält man 0,78 g eines Rohproduktes, das durch Suspendieren in heißem Ethanol gereinigt wird. Man erhält 0,75 g (93 %) 7-Brom-3-cyclopropylcarbonyl-8-methoxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 194-196°C.

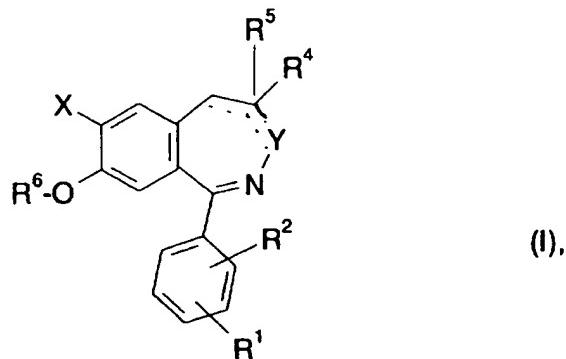
Schritt B

Reduktion und Enthalogenierung erfolgt aus 0,73 g (1,59 mmol) der Verbindung aus Schritt A gemäß Beispiel 3, Schritt D und so erhält man 0,51 g der Titelverbindung als Rohprodukt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel Essigester:Benzol: 4:1)

wird das Produkt aus Essigester umkristallisiert und so erhält man 0,36 g (65 %) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 93-95°C.

Patentansprüche

1.) Verbindungen der Formel I



worin

X Wasserstoff oder Halogen,

Y -NR³- oder -N=,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, die Gruppe -NR⁸R⁹, -O-C₁₋₄-Alkyl, CF₃, OH oder C₁₋₆-Alkanoyloxy,

R³ Wasserstoff, die Gruppe -CO-R¹⁰, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl;

R⁴ gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

R⁵ Wasserstoff oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam Sauerstoff,

R⁶ C₁₋₄-Alkyl,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl oder -CO-C₁₋₆-Alkyl,

R¹⁰ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₆₋₁₀-Aryl, die Gruppe -NR¹¹R¹², -O-C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

- 20 -

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes C_6 -10-Aryl und

—C—C— eine Doppelbindung oder Einfachbindungen

bedeuten sowie deren Isomere und physiologisch verträglichen Salze.

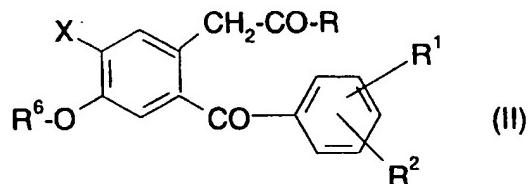
- 2.) 1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-4-on
 1-(4-Aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin
 3-Acetyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 3-n-Propionyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 3-Cyclopropylcarbonyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 3-Methoxycarbonyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 3-Methylcarbamoyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 3-Acetyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin
 3-n-Propionyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin
 3-Cyclopropylcarbonyl-1-(4-aminophenyl)-4-methyl-8-methoxy-3H-2,3-benzodiazepin

gemäß Anspruch 1.

3.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

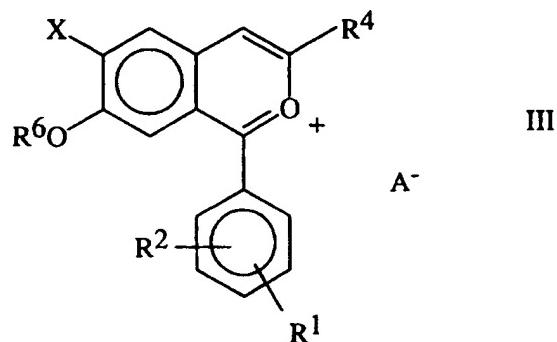
4.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin R^1 , R^2 , R^6 und X die obige Bedeutung haben und R Hydroxy oder C_1 - C_6 -Alkyl ist, mit $H_2N-NH-R^3$ cyclisiert oder

b) eine Verbindung der Formel III



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 und X die obige Bedeutung haben und A^- ein Anion einer anorganischen Base bedeutet, mit H_2N-NHR^3 umsetzt und gewünschtenfalls anschließend eine Nitrogruppe und/oder die 3,4-Doppelbindung reduziert und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I durch Reduktion, Enthalogenierung , Acylierung, Alkylierung, Hydroxylierung, Halogenierung, Einführung einer Carbamoylgruppe oder einer Estergruppe in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D243/02 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 512 419 A (EGIS GYOGYSZERGYAR) 11 November 1992 see page 5, compound IV ---	1,4
Y	GB 2 034 706 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 11 June 1980 see the whole document ---	1-4
Y	US 4 423 044 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 27 December 1983 see the whole document ---	1-4
Y	GB 2 162 184 A (EGYT GYOGYSZERGYAR) 29 January 1986 see the whole document ---	1-4
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

2 July 1997

Date of mailing of the international search report

11.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00225

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 294, 1995, AMSTERDAM NL, pages 411-22, XP002034232 G. DE SARRO ET AL.: "GYKI 52466 and related 2,3-benzodiazepines as anticonvulsant agents in DBA/2 mice" see the whole document -----	1-4
2		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 97/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 512419 A	11-11-92	AT 115571 T CN 1067652 A DE 69200889 D DE 69200889 T GB 2255338 A,B JP 6056800 A RU 2065852 C US 5288863 A	15-12-94 06-01-93 26-01-95 18-05-95 04-11-92 01-03-94 27-08-96 22-02-94
-----	-----	-----	-----
GB 2034706 A	11-06-80	AT 373589 B AU 532079 B BE 879404 A BG 60270 B CA 1125749 A CH 643835 A CS 236456 B DE 2940483 A FR 2439189 A JP 1505220 C JP 55092377 A JP 63050354 B NL 7907692 A,B, SE 439919 B SE 7908481 A SU 1402258 A US 4322346 A	10-02-84 15-09-83 15-04-80 31-03-94 15-06-82 29-06-84 15-05-85 30-04-80 16-05-80 13-07-89 12-07-80 07-10-88 22-04-80 08-07-85 20-04-80 07-06-88 30-03-82
-----	-----	-----	-----
US 4423044 A	27-12-83	AT 383120 B AU 550388 B AU 8130882 A BE 892395 A CA 1178584 A CH 648553 A CS 224646 B DE 3209100 A FR 2501686 A GB 2097387 A,B JP 57159772 A NL 8201005 A SE 8201537 A	25-05-87 20-03-86 16-09-82 08-09-82 27-11-84 29-03-85 16-01-84 28-10-82 17-09-82 03-11-82 01-10-82 01-10-82 13-09-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 97/00225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4423044 A		SU	1151206 A	15-04-85
GB 2162184 A	29-01-86	AT	393123 B	26-08-91
		BE	902953 A	22-01-86
		CA	1277660 A	11-12-90
		CH	667090 A	15-09-88
		CS	251795 B	13-08-87
		DE	3527117 A	30-01-86
		FR	2568252 A	31-01-86
		JP	1729023 C	29-01-93
		JP	4013347 B	09-03-92
		JP	61043174 A	01-03-86
		NL	8502141 A	17-02-86
		SE	465777 B	28-10-91
		SE	8503613 A	28-01-86
		US	4614740 A	30-09-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I - nationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00225

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 6 C07D243/02 A61K31/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 512 419 A (EGIS GYOGYSZERGYAR) 11.November 1992 siehe Seite 5, Verbindung IV ---	1,4
Y	GB 2 034 706 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 11.Juni 1980 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	US 4 423 044 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 27.Dezember 1983 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	GB 2 162 184 A (EGYT GYOGYSZERGYAR) 29.Januar 1986 siehe das ganze Dokument ---	1-4
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipia oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2

Datum der Abschlüsse der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2.Juli 1997	11.07.97
Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir. internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00225

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 294, 1995, AMSTERDAM NL, Seiten 411-22, XP002034232 G. DE SARRO ET AL.: "GYKI 52466 and related 2,3-benzodiazepines as anticonvulsant agents in DBA/2 mice" siehe das ganze Dokument -----	1-4
2		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I	nationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00225	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 512419 A	11-11-92	AT 115571 T CN 1067652 A DE 69200889 D DE 69200889 T GB 2255338 A,B JP 6056800 A RU 2065852 C US 5288863 A	15-12-94 06-01-93 26-01-95 18-05-95 04-11-92 01-03-94 27-08-96 22-02-94
GB 2034706 A	11-06-80	AT 373589 B AU 532079 B BE 879404 A BG 60270 B CA 1125749 A CH 643835 A CS 236456 B DE 2940483 A FR 2439189 A JP 1505220 C JP 55092377 A JP 63050354 B NL 7907692 A,B, SE 439919 B SE 7908481 A SU 1402258 A US 4322346 A	10-02-84 15-09-83 15-04-80 31-03-94 15-06-82 29-06-84 15-05-85 30-04-80 16-05-80 13-07-89 12-07-80 07-10-88 22-04-80 08-07-85 20-04-80 07-06-88 30-03-82
US 4423044 A	27-12-83	AT 383120 B AU 550388 B AU 8130882 A BE 892395 A CA 1178584 A CH 648553 A CS 224646 B DE 3209100 A FR 2501686 A GB 2097387 A,B JP 57159772 A NL 8201005 A SE 8201537 A	25-05-87 20-03-86 16-09-82 08-09-82 27-11-84 29-03-85 16-01-84 28-10-82 17-09-82 03-11-82 01-10-82 01-10-82 13-09-82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00225

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4423044 A		SU 1151206 A	15-04-85
-----	-----	-----	-----
GB 2162184 A	29-01-86	AT 393123 B	26-08-91
		BE 902953 A	22-01-86
		CA 1277660 A	11-12-90
		CH 667090 A	15-09-88
		CS 251795 B	13-08-87
		DE 3527117 A	30-01-86
		FR 2568252 A	31-01-86
		JP 1729023 C	29-01-93
		JP 4013347 B	09-03-92
		JP 61043174 A	01-03-86
		NL 8502141 A	17-02-86
		SE 465777 B	28-10-91
		SE 8503613 A	28-01-86
		US 4614740 A	30-09-86
		-----	-----